

**EVALUASI KETEPATAN PEMILIHAN OBAT PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INSTALASI RAWAT INAP  
RUMAH SAKIT UMUM MARDI LESTARI SRAGEN  
TAHUN 2009**

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**HESTI WULANDARI  
K100 060 179**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2010**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Diabetes melitus mewakili sekumpulan gangguan yang bersifat heterogen. Sebagian dapat diketahui berdasarkan penyebab dan atau patogenesis yang khas, namun pada banyak kasus proses ini tidak seluruhnya dimengerti (Anonim, 2000). Penyakit diabetes melitus merupakan kondisi dimana konsentrasi glukosa dalam darah secara kronis lebih tinggi dari pada nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin atau fungsi insulin tidak efektif (Subroto, 2006). Penyakit ini sering ditemukan dan meningkat dengan pesat akibat faktor gaya hidup/diet serta faktor genetik yang sering terjadi pada usia menengah dan manula (Davey, 2005). DM tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, penderitanya mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. DM tipe 2 umumnya ditemukan karena dua faktor yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Anonim, 2005).

Menurut penelitian epidemiologi yang sampai saat ini dilaksanakan di Indonesia, kekerapan diabetes di Indonesia berkisar antara 1,4 % dengan 1,6 % kecuali di dua tempat yaitu di Pakajangan, suatu desa dekat Semarang 2,3 % dan di Manado 6,1 %. Tetapi jika dilihat dari segi geografi dan budayanya yang dekat dengan Filipina, ada kemungkinan bahwa prevalensi di Manado memang tinggi, karena prevalensi diabetes di Filipina juga tinggi yaitu sekitar 8,4 % sampai 12 % di daerah urban dan 3,85 % sampai 9,7 % di daerah rural (Anonim<sup>a</sup>, 2006). Selain itu berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan

angka insiden dan prevalensi diabetes melitus tipe 2 di berbagai penjuru dunia. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah diabetisi yang cukup besar untuk tahun-tahun mendatang. Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan hasil penelitian di berbagai daerah di Indonesia yang dilakukan pada dekade 1980 menunjukkan sebaran prevalensi diabetes melitus tipe 2 antara 0,8 % di tanah Taroja, sampai 6,1 % yang didapatkan di Manado. Hasil penelitian pada era 2000 menunjukkan peningkatan prevalensi diabetes melitus 1,7 % pada tahun 1982 menjadi 5,7 % pada tahun 1993 dan kemudian menjadi 12,8 % pada tahun 2001 di daerah sub-urban Jakarta (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

Walaupun diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal bila pengelolaannya tidak tepat. Pengelolaan diabetes melitus memerlukan penanganan secara multidisiplin yang mencakup terapi non-obat dan terapi obat (Anonim, 2005). Ada dua penelitian yang telah dilakukan tentang DM tipe 2 sebagai berikut:

Pada penelitian pertama yaitu penelitian tentang diabetes mellitus tipe 2 rawat inap di RSK St. Vincentius A Paulo Surabaya (Anonim, 2001) diperoleh hasil yaitu jenis terapi yang paling banyak digunakan penderita diabetes melitus tipe 2 pada saat penderita pulang adalah terapi dengan OAD (*Oral Anti Diabetic*), yaitu sebesar 62,50% penderita. Terapi dengan insulin sebesar 16,67% penderita, sedang terapi kombinasi insulin dan OAD (*Oral Anti Diabetic*) sebesar 15,00% penderita dan diet saja 5,83% penderita. OAD (*Oral Anti Diabetic*) yang paling banyak digunakan dalam bentuk tunggal adalah glimepiride dengan jumlah 37,93% penderita.

Berdasarkan penggolongan OAD (*Oral Anti Diabetic*), golongan sulfonilurea paling banyak digunakan dengan jumlah 56,89% penderita. OAD (*Oral Anti Diabetic*) majemuk yang paling banyak digunakan adalah kombinasi antara golongan sulfonilurea dan biguanide dengan persentase 70,58%. Metformin HCL dengan glimepiride merupakan jenis yang paling sering digunakan yaitu 29,41%. Frekuensi pemberian OAD (*Oral Anti Diabetic*) bervariasi. Kelompok penderita diabetes mellitus tipe 2 yang paling banyak masuk rumah sakit adalah kelompok usia 60-70 tahun. Angka kematian pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam penelitian ini berjumlah 4,17%. Rata-rata lama perawatan penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam penelitian ini adalah 11,33 hari. Komplikasi yang paling banyak terjadi pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dalam penelitian ini adalah penyakit/ kelainan pada sistem kardiovaskuler sebanyak 34,16% (Anonim<sup>a</sup>, 2001)

Pada penelitian yang kedua yaitu penelitian tentang diabetes mellitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito (Pudjaningsih dan Hanifah, 2007) dapat disimpulkan beberapa hal yaitu golongan antidiabetik oral yang paling banyak digunakan adalah sulfonilurea 94,96%. Penggunaan obat generik sebesar 26,63%. Tingkat kesesuaian terapi dibandingkan pedoman AACE (*American Association Of Clinical Endocrinologist*) tahun 2002 meliputi tepat pasien 90,95%, tepat obat berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah sewaktu 46,17%, berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah 2 jam postprandial 33,33%, dan berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah puasa 16,22%, serta tepat dosis dan aturan pakai 85,93%.

Dari dua penelitian diatas akan dapat dilihat perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan penulis tentang evaluasi ketepatan pemilihan obat di Instalasi

Rawat Inap RSU Mardi Lestari Sragen Tahun 2009. Pada penelitian ini akan lebih terperinci tentang gambaran pengobatan dan evaluasi ketepatan pemilihan obat berdasarkan tepat indikasi, tepat obat berdasarkan nilai HbA1C, tepat dosis dan tepat pasien berdasarkan kontraindikasi dan kondisi patologis pasien.

Penatalaksanaan diabetes melitus mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas diabetes melitus yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama yaitu: menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes. Penatalaksanaan diabetes dengan terapi obat dapat menimbulkan masalah-masalah terkait obat yang dialami oleh penderita, salah satunya adalah masalah pemilihan obat yang tidak tepat dapat mengakibatkan tujuan terapi tidak tercapai sehingga penderita dirugikan (Anonim, 2005). Oleh karena itu dilakukan penelitian tentang evaluasi ketepatan pemilihan obat diabetes yang digunakan untuk memastikan kesesuaian antara obat diabetes dengan kondisi penderita dan untuk mencapai keberhasilan terapi.

Penelitian tentang diabetes melitus di Sragen mengambil subyek pasien rawat inap di rumah sakit Mardi Lestari yang telah ditentukan kriterianya oleh penulis. Rumah sakit Mardi Lestari merupakan rumah sakit dengan tipe C dan salah satu rumah sakit terbesar yang ada di Sragen dengan berbagai penderita. Penderita diabetes melitus memasuki peringkat ke-10 dari seluruh penderita yang ada di rumah sakit tersebut pada tahun 2008. Dengan adanya penderita diabetes yang cukup tinggi dan belum pernah dilakukan penelitian tentang diabetes melitus oleh karena itu Rumah Sakit Umum Mardi Lestari dipilih sebagai tempat penelitian untuk mengetahui gambaran pengobatan dan ketepatan pemilihan obat diabetes melitus di rumah sakit tersebut.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut maka dapat disusun perumusan masalahnya yaitu:

1. Bagaimana gambaran pengobatan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Mardi Lestari Tahun 2009 ?
2. Apakah pemilihan obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Mardi Lestari Tahun 2009 sesuai dengan pedoman konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia yang disusun oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2006.

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui gambaran pengobatan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Mardi Lestari Tahun 2009.
2. Mengetahui kesesuaian pemilihan obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Mardi Lestari Tahun 2009 sesuai dengan pedoman konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe 2 di Indonesia yang disusun oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2006 .

## **D. TINJAUAN PUSTAKA**

### **1. Pengertian Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitifitas insulin atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (Sukandar, 2008). Diabetes mellitus adalah kondisi dimana konsentrasi glukosa dalam darah secara kronis lebih tinggi daripada nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin atau fungsi insulin tidak efektif (Subroto, 2006). Diabetes melitus di tandai oleh kadar glukosa yang meningkat secara kronis. Kadar glukosa darah pada berbagai keadaan adalah sebagai berikut: diabetes  $\geq 7,0$  mmol/L, toleransi glukosa terganggu (*impaired glucosa tolerance*) 6-7 mmol/L, normal  $< 6$  mmol/L, kadar glukosa 2 jam setelah pemberian 75 g glukosa ke dalam plasma adalah: diabetes  $\geq 11,1$  mmol/L, toleransi glukosa terganggu 7,8-11,1 mmol/L; normal  $< 7,8$  mmol/L (Davey, 2005).

### **2. Diagnosis Diabetes Melitus**

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Guna penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan darah plasma vena (Anonim<sup>b</sup>, 2006). Diagnosis klinis DM pada umumnya akan dipikirkan apabila ada keluhan khas DM

berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat di jelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang mungkin di sampaikan penderita antara lain badan terasa lemah, sering kesemutan, gatal-gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus pulvai pada wanita. Apabila ada keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu  $>200$  mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa  $>126$  mg/dl juga dapat di gunakan sebagai patokan diagnosis diabetes melitus (Anonim, 2005).

Dalam menentukan diagnosis diabetes melitus harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis diabetes melitus, seyogyanya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya (Anonim<sup>a</sup>, 2006).

**Tabel 1. kriteria diagnosis DM menurut Anonim<sup>c</sup>, 2006**

| No | Kriteri Diagnosis DM  |
|----|---|
| 1  | Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/L)<br>Gukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.<br>Atau    |
| 2  | Gejala klasik DM + kadar glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/L)<br>Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.<br>Atau  |
| 3  | Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/L)<br>TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan kedalam air. |



### **3. Klasifikasi Diabetes Melitus**

Klasifikasi etiologi diabetes mellitus menurut anonim<sup>b</sup> (2006) adalah sebagai berikut:

- a. Diabetes melitus tipe 1 (destruksi sel  $\beta$ , umumnya diikuti defisiensi insulin absolut) ada dua macam yaitu immune mediated dan idiopatik.
- b. Diabetes melitus tipe 2 (bervariasi mulai dari predominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif sampai predominan defeksekretorik dengan resistensi insulin).
- c. Ada beberapa macam tipe diabetes melitus spesifik antara lain: defek genetik pada fungsi sel  $\beta$ , defek genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, diinduksi obat atau zat kimia, infeksi, bentuk tidak lazim dari immune mediated diabetes melitus, sindrom genetik lain, yang kadang berkaitan dengan diabetes melitus.
- d. Diabetes melitus gestasional

### **4. Patogenesis Diabetes Melitus**

- a. Diabetes melitus tipe 1 (diabetes melitus yang tergantung insulin/ insulin-dependent diabetes mellitus/ IDDM )

Adalah gangguan autoimun dimana terjadi penghancuran sel-sel  $\beta$  pankreas penghasil insulin (Davey, 2005). Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh infeksi atau toksin lingkungan yang menyerang orang dengan sistem imun yang secara genetik memperlihatkan terjadinya suatu respon autoimun yang kuat yang menyerang antigen sel  $\beta$  pankreas (Katzung, 2002). Oleh karena itu, insulin pada diabetes melitus tipe 1 tidak ada atau tidak dapat di produksi oleh tubuh penderita (Suyono, 2005).

Diabetes mellitus tipe 1 tersebut sangat lazim terjadi pada anak remaja tetapi kadang-kadang juga terjadi pada orang dewasa, khususnya yang non-obesitas dan mereka yang berusia lanjut ketika hiperglikemia tampak pertama kali (Katzung, 2002).

b. Diabetes melitus tipe 2 (non-insulin dependent diabetes mellitus/ NIDDM )

Diabetes melitus tipe 2 terjadi pada 90% dari semua kasus diabetes dan biasanya di tandai dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Resistensi insulin ditandai dengan peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa hepatic dan penurunan pengambilan glukosa pada otot skelet. Disfungsi sel  $\beta$  mengakibatkan gangguan pada pengontrolan glukosa darah (Anonim, 2008).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu kelompok heterogen yang terdiri dari bentuk diabetes yang lebih ringan yang terutama terjadi pada orang dewasa tetapi kadang-kadang juga terjadi pada remaja. Faktor penyebab resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 yang banyak berperan antara lain karena obesitas, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang gerak badan dan faktor keturunan (herediter) (Katzung, 2002).

c. Diabetes melitus gestasional

Diabetes melitus gestasional adalah diabetes yang onsetnya pertama kali/ di ketahui pertama kali saat hamil. Diagnosis biasanya ditegakkan melalui pemeriksaan tes toleransi glukosa oral, dengan menggunakan glukosa 75 g, dimana kadar glukosa

plasma > 5,5 mmol/L atau meningkat sampai > 9 mmol/L dalam 2 jam (Rubenstein, 2005).

Diabetes tipe ini hanya diderita oleh wanita selama kehamilannya dan umumnya akan kembali normal sesudah hamil. Penderita diabetes ini harus ditangani dengan baik, bila tidak akan berakibat buruk terhadap janin seperti kelainan bawaan, gangguan pernafasan pada bayi bahkan kematian janin (Subroto, 2006).

## **5. Komplikasi Diabetes Melitus**

Komplikasi dari penyakit diabetes melitus dapat dibedakan menjadi komplikasi yang bersifat akut dan kronis. Komplikasi akut yaitu komplikasi yang memerlukan pertolongan cepat, sedangkan komplikasi kronis adalah komplikasi yang timbul setelah penderita mengidap diabetes melitus selama 5-10 tahun lebih (Pranadji, 2000).

### **a. Komplikasi akut**

#### **1) Ketoasidosis diabetik (KAD)**

Ketoasidosis diabetik (KAD) berhubungan dengan defisiensi absolut insulin dan oleh karena itu hanya ditemukan pada diabetes tipe 1 dan bukan tipe 2. Kekurangan insulin menyebabkan hiperglikemia (diuretik osmotik dan dehidrasi) dan meningkatkan jumlah benda keton sehingga merangsang terjadinya asidosis metabolik (Davey, 2005). Selain terdapat peningkatan kadar keton plasma, reaksi darah juga menunjukkan tanda-tanda asidosis yaitu PH darah < 7,2 dan  $\text{HCO}_3^-$  15 mEq/L. Pasien mengalami penurunan kesadaran, dehidrasi dan gangguan pernafasan (Pranadji, 2000).

## 2) Koma hiperosmolar nonketotik

Koma hiperosmolar nonketotik terjadi pada manula, penyandang diabetes dengan obesitas, seringkali adanya diabetes tidak terdiagnosis sebelumnya. Seringkali ditemukan faktor pencetus seperti infark miokard, stroke atau infeksi (Rubenstein, 2005).

## 3) Asidosis laktat

Asidosis laktat adalah suatu keadaan gangguan keseimbangan asam basa darah yang ditandai dengan kenaikan kadar asam laktat  $>5$  mmol atau adanya anion  $>20$  mEq/L. Gangguan metabolik ini sering ini ditemui pada keadaan syok, sebagai kompensasi tubuh berupaya mengurangi sirkulasi ke daerah visceral agar sirkulasi ke otak tetap cukup, akibatnya organ seperti ginjal, hati dan usus akan mengalami kekurangan oksigen (Ranakusuma, 1994).

## 4) Hipoglikemia

Batas terendah kadar glukosa darah puasa (GDP) adalah 60 mg% dengan dasar tersebut maka penurunan kadar glukosa darah dibawah 60 mg% disebut hipoglikemia. Umumnya gejala-gejala hipoglikemia baru timbul apabila kadar glukosa darah lebih rendah dari 45 mg % (Melianto dan Tanzil, 1994).

Pada penyandang diabetes hipoglikemia disebabkan karena terapi berlebihan, olah raga berlebihan, menurunnya asupan makanan atau meminum alkohol. Hipoglikemia akibat pemberian klorpropamid mungkin memerlukan pemberian glukosa berkelanjutan selama beberapa hari (efek obat berlangsung sampai 60 jam) (Rubenstein, 2005).

#### b. Komplikasi kronik

Komplikasi kronik atau komplikasi yang bersifat menahun umumnya terjadi pada penderita DM selama 5-10 tahun komplikasi ini dapat dibedakan menjadi 2 golongan yaitu komplikasi mikrovaskular (mikroangiopati) dan makrovaskular (makroangiopati) (Pranadji, 2000). Komplikasi mikrovaskular terutama terjadi pada DM tipe 1, penyebabnya hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang terglykasi (termasuk HbA1C) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil mengakibatkan terjadinya komplikasi mikrovaskular antara lain retinopati, nefropati dan neuropati, sedangkan komplikasi makrovaskular lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan kegemukan, komplikasi makrovaskular yang umum berkembang adalah penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak dan perifer (Anonim, 2005).

### **6. Pencegahan Diabetes Melitus**

#### a. Pencegahan primer

Pencegahan primer adalah upaya yang ditujukan pada orang-orang yang termasuk kelompok resiko tinggi, yakni mereka yang belum terkena, tetapi berpotensi untuk terkena diabetes melitus. pencegahan ini dapat dilakukan dengan mengendalikan kegemukan dan meningkatkan kesehatan jasmani serta meningkatkan fasilitas pelayanan kesehatan bagi pasien diabetes melitus (Anonim<sup>c</sup>, 2006).

#### b. Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder adalah upaya mencegah atau menghambat timbulnya penyulit dengan tindakan deteksi dini dan memberikan pengobatan sejak awal

penyakit (Anonim<sup>c</sup>, 2006) juga untuk mengidentifikasi orang-orang tanpa gejala yang telah sakit (Anonim<sup>b</sup>, 2000). Pencegahan ini dilakukan pada kelompok pasien diabetes, terutama yang baru (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

c. Pencegahan tersier

Pencegahan tersier diberikan pada pasien yang sudah mengidap komplikasi menahun DM. Pencegahan ini dimaksudkan untuk mencegah terjadinya kecacatan lebih lanjut dan merehabilitasi pasien sedini mungkin, sebelum kecacatan tersebut menetap (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

## **7. Penatalaksanaan Diabetes Melitus**

Penatalaksanaan diabetes melitus mempunyai tujuan untuk menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes (Anonim, 2005). Dalam penatalaksanaan diabetes mellitus dilakukan dengan 2 terapi yaitu:

a. Terapi tanpa obat

Dengan pengaturan diet yang dianjurkan untuk penderita diabetes melitus adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein dan lemak. Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan DM (Anonim 2005).

Berolahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Olahraga yang disarankan adalah yang bersifat *CRIPE* (*Continuous, Rhythmycal, Interval, Progressive, Endurance Training*). Contoh olahraga yang disarankan antarlain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang dan lain sebagainya (Anonim, 2005).

## b. Terapi dengan obat

Terapi ini dilakukan jika terapi tanpa obat belum berhasil untuk mengendalikan kadar glukosa darah penderita, baik dalam bentuk terapi obat hipoglikemik oral, terapi insulin ataupun kombinasi keduanya. Terapi dengan obat yang biasa digunakan untuk penyakit ini antara lain.

### 1) Insulin

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel  $\beta$  pulau-pulau langerhans kelenjar pankreas (Soegondo, 2005). Terapi insulin merupakan suatu keharusan bagi penderita DM tipe 1, karena sel-sel  $\beta$  langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Penderita DM tipe 2 tertentu juga di indikasikan dengan terapi insulin apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah dan untuk diabetes mellitus gestasional (Anonim, 2005).

Insulin adalah suatu protein kecil yang disintesis dan disekresi oleh sel-sel  $\beta$  pancreas (Stringer, 2008). Insulin endogen adalah insulin yang dihasilkan oleh pankreas, sedang insulin eksogen adalah insulin yang disuntikan dan merupakan suatu produk farmasi (Soegondo, 2005). Empat tipe insulin yang diproduksi dan dikategorikan berdasarkan jangka waktu efeknya, meliputi:

- a) Tipe insulin kerja cepat, yaitu insulin regular merupakan satu-satunya insulin jernih atau larutan insulin, sementara yang lainnya adalah suspensi. Insulin regular adalah satu-satunya produk yang paling cocok untuk pemberian intravena. Contoh: actrapid dan humulin R.

- b) Tipe insulin kerja sedang, yaitu insulin NPH yang mengandung protamin dan sejumlah zink, yang keduanya kadang-kadang mempunyai pengaruh sebagai penyebab reaksi imunologik, seperti urtikaria pada lokasi suntikan. Contoh: monotard, insultard dan humulin R.
- c) Tipe insulin campuran antara kerja cepat dan kerja sedang. Contoh: mixtard 30/70 dan humulin 30/70.
- d) Tipe insulin kerja panjang, mempunyai kadar zink yang tinggi untuk memperpanjang waktu kerjanya. Saat ini beredar insulin glargine yang dapat memenuhi kebutuhan basal insulin selama 24 jam tanpa ada efek puncak. Contoh: ultra lente, PZI dan lantus (Soegondo, 2005).

Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel  $\beta$  pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui venaporta, yang kemudian akan didistribusikan keseluruh tubuh melalui peredaran darah. Efek kerja insulin yang sudah sangat dikenal adalah membantu transpor glukosa dari darah kedalam sel, selain itu insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme (Anonim, 2005).

## 2) Obat hipoglikemia oral

Obat-obat hipoglikemik oral terutama dianjurkan untuk membantu penanganan pasien DM tipe 2. Pemilihan obat hipoglikemik oral sangat menentukan keberhasilan terapi DM (Anonim, 2005). Berdasarkan cara kerjanya, obat hipoglikemia oral dapat dibagi menjadi 3 golongan yaitu:



a) Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

Sulfonilurea obat-obat golongan ini bekerja merangsang sekresi insulin dikelenjar pankreas, sehingga hanya efektif apabila sel-sel langerhans pankreas masih dapat memproduksi. Obat golongan ini sangat bermanfaat untuk penderita diabetes melitus yang kelenjar pankreasnya masih mampu memproduksi insulin (Anonim, 2005). Berbagai macam obat golongan ini mempunyai sifat farmakologis, efek klinis dan mekanisme kerja yang sama (Waspadji, 2005). Sulfonilurea di bagi menjadi:

Sulfonilurea generasi pertama seperti tolbutamid masa kerjanya singkat dengan waktu paruh 4-5 jam dan paling aman digunakan untuk pasien lanjut usia. Reaksi hipoglikemik klorpropamid berlangsung dalam waktu lebih panjang (32 jam) dibandingkan dengan tolbutanid (7 jam) yang lebih lambat diabsorbsi dibanding dengan sulfonilurea yang lain (Katzung, 2002).

Sulfonilurea generasi kedua seperti gliburid, glipizid dan glimepirid digunakan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler ataupun pada pasien usia lanjut, karena hipoglikemi akan sangat berbahaya bagi mereka. Gliburid dan glipizid juga merupakan kontraindikasi pada pasien dengan gangguan hati atau ginjal yang mempunyai resiko tinggi terjadi hipoglikemia (Katzung, 2002). Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang, namun masih boleh diberikan pada pasien dengan berat badan lebih. Untuk menghindari hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai keadaan seperti orang tua, gangguan ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular tidak

dianjurkan penggunaan sulfonilurea kerja panjang seperti klorporpamid (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin. Golongan ini terdiri dari dua macam obat yaitu: repaglinid yang merupakan derivat asam benzoate dan nateglinid derivat dari fenilalanin. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral (Anonim<sup>b</sup>, 2006). Efek samping yang terjadi pada repaglinid adalah keluhan gastrointestinal, sedangkan untuk nateglinid yaitu keluhan infeksi saluran pernapasan atas (Soegondo, 2005).

b) Penambah sensitifitas terhadap insulin

1) Biguanid

Obat ini sebenarnya bukan obat hipoglikemik tetapi suatu antihiperqlikemik, biguanid tidak merangsang ataupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak. Pada pasien diabetes yang gemuk, obat ini dapat menurunkan berat badan (Gunawan, 2008). Biguanid tidak merangsang sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal (euglikemi) serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemi (Soegondo, 2005). Obat golongan ini bekerja langsung pada hati (hepar), dengan menurunkan produksi glukosa hati. Contoh obat golongan ini adalah metformin (Anonim, 2005). Pada awal penggunaan mungkin menimbulkan gangguan lambung atau diare yang akan berkurang jika diminum bersama makanan (Priyanto, 2009).

Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa perifer dan terutama dipakai pasien DM gemuk. Metformin dikontraindikasikan pada pasien

dengan gangguan fungsi ginjal dan hati, serta pasien-pasien dengan penyakit *serebrovaskular, sepsis, syok, gagal jantung* (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

## 2) Tiazolidindion

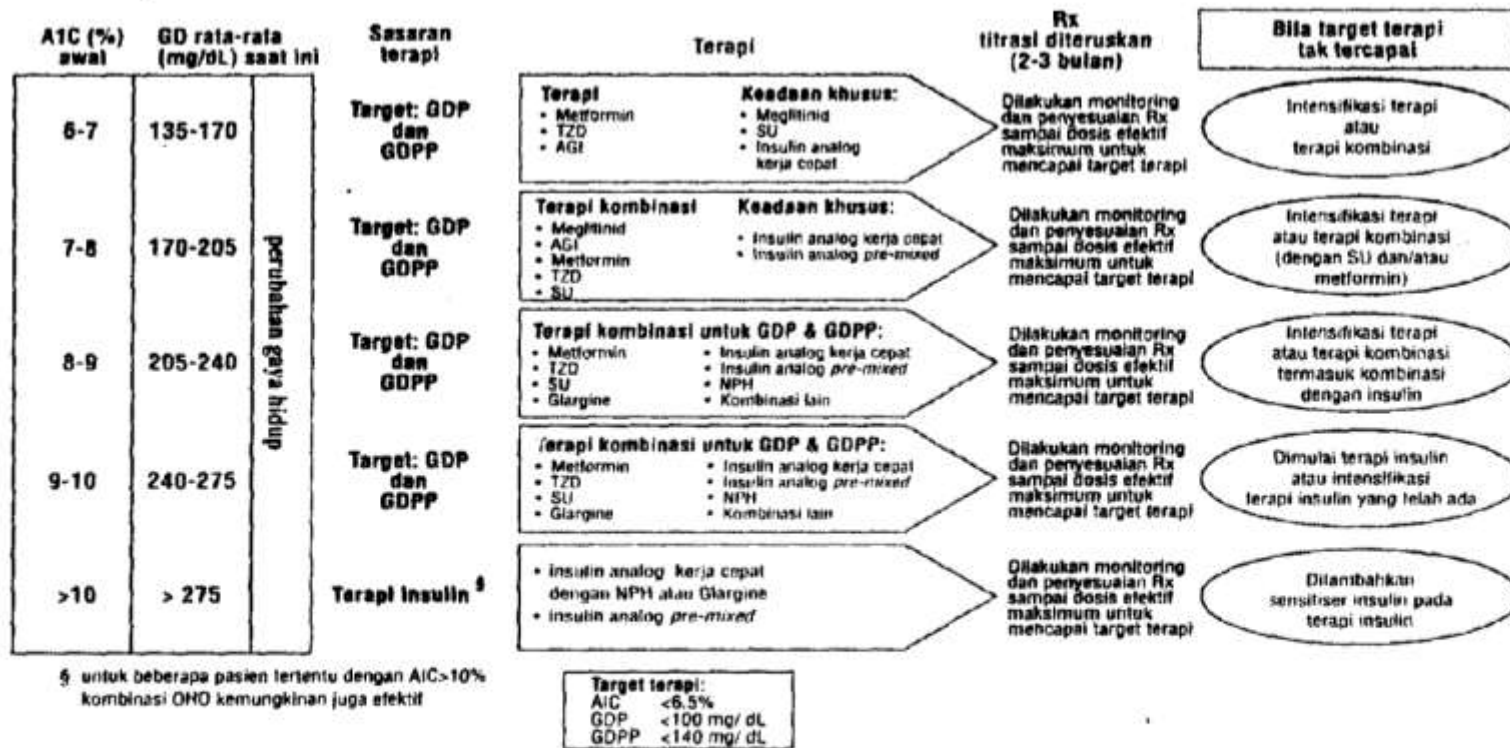
Tiazolidindion berkaitan pada *peroxisome proliferators activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ )*, suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah pentransport glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa diperifer. Saat ini tiazolidindion tidak digunakan sebagai obat tunggal. Contoh obat golongan ini adalah pioglitazon dan rosiglitazon (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

Efek samping obat-obat ini antara lain, peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma dan memperburuk gagal jantung kongestif. Edema sering terjadi pada penggunaan bersama insulin (Gunawan, 2008).

## c) Penghambat absorpsi glukosa

Acarbose dan miglitol merupakan penghambat kompetitif glucosidase- $\alpha$  usus dan memodulasi pencernaan pasca-prandial dan absorpsi zat tepung dan disakarida. Secara struktural miglitol berbeda dengan akarbose, miglitol enam kali lebih kuat dalam menghambat sukrosa (Katzung, 2002). Akarbose paling efektif jika diberikan bersama makanan yang berserat, mengandung polisakarida dengan sedikit kandungan glukosa dan sukrosa, bila diberikan bersama insulin atau golongan sulfonilurea dan menimbulkan hipoglikemia pemberian glukosa akan lebih baik dari pada pemberiansukrose, polisakarida maupun maltose (Gunawan, 2008). Terapi dengan obat berdasarkan nilai HbA1C dan nilai GDS dapat dilihat pada algoritma menurut anonim<sup>c</sup>, 2006 berikut:

Gambar 1. Algoritma pengobatan DM tipe 2 tanpa disertai dekomposisi



Singkatan:

A1C = Hemoglobin A1c; AGI =  $\alpha$ -glucosidase inhibitor; GD = Glukosa darah; HDL = High-density lipoprotein; GDPT = Glukosa darah puasa terganggu; TGT = Toleransi glukosa terganggu; TGM = Terapi gizi medis; TTGO = Tes toleransi glukosa oral; PPG = Post prandial glucose; Rx = Terapi; SU = Sulfonilurea; TZD = Thiazolidindion; DMG = Diabetes melitus gestasional; GDP = Glukosa darah puasa; GPP = Glukosa darah 2 jam PP

## 8. Standar Pelayanan Medik

Untuk mendapatkan hasil pengelolaan yang tepat guna dan berhasil guna serta untuk menekan angka kejadian penyulit DM, diperlukan suatu standar pelayanan minimal bagi penyandang diabetes menurut Anonim<sup>c</sup>, 2006 yaitu:

**Tabel 2. Standar Pelayanan Medik Pedoman Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia yang Disusun oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2006**

| Golongan                        | Generik                   | Nama Dagang     | Mg/tab                         | Dosis harian (mg)                  | Lama kerja (jam) | Frek/ hari | Waktu                         |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------|------------|-------------------------------|
| Sulfonilurea                    | Klorpropamid              | Diabenese       | 100-250                        | 100-500                            | 24-36            | 1          | Sebelum makan                 |
|                                 | Glibenklamid              | Daonil          | 2,5-5                          | 2,5-15                             | 12-24            | 1-2        |                               |
|                                 | Glipizid                  | Minidiab        | 5-10                           | 5-20                               | 10-16            | 1-2        |                               |
|                                 |                           | Glucotrol-XL    | 5-10                           | 5-20                               | 12-16**          | 1          |                               |
|                                 | Gliklazid                 | Diamcron        | 80                             | 80-320                             | 10-20            | 1-2        |                               |
|                                 |                           | Diamcron- MR    | 30                             | 30-120                             | 24               | 1          |                               |
|                                 | Glikuidon                 | Glurenorm       | 30                             | 30-120                             | 6-8              | 2-3        |                               |
|                                 | Glimepirid                | Amaryl          | 1, 2, 3, 4                     | 0,5-6                              | 24               | 1          |                               |
|                                 |                           | Gluvas          | 1, 2, 3, 4                     | 1-6                                | 24               | 1          |                               |
| Glinid                          |                           | Amadiab         | 1, 2, 3, 4                     | 1-6                                | 24               | 1          | Tidak bergantung jadwal makan |
|                                 |                           | Metrix          | 1, 2, 3, 4                     | 1-6                                | 24               | 1          |                               |
|                                 |                           |                 |                                |                                    |                  |            |                               |
| Tiazolidindion                  | Repaglinid                | NovoNorm        | 0,5, 1, 2                      | 1,5-6                              | -                | 3          | Bersama/ sesudah makan        |
|                                 | Nateglinid                | Starlix         | 120                            | 360                                | -                | 3          |                               |
| Penghambat Glukosidase $\alpha$ | Rosiglitazon              | Avandia         | 4                              | 4-8                                | 24               | 1          | Bersama/ sesudah makan        |
|                                 | Pioglitazon               | Actos           | 15, 30                         | 15-45                              | 24               | 1          |                               |
|                                 |                           | Deculin         | 15, 30                         | 15-45                              | 24               | 1          |                               |
| Biguanid                        | Acarbose                  | Glucobay        | 50-100                         | 100-300                            |                  | 3          | Bersama/ sesudah makan        |
|                                 | Metformin                 | Glucophage      | 500-850                        | 250-3000                           | 6-8              | 1-3        |                               |
|                                 |                           | Glumin          | 500                            | 500-3000                           | 6-8              | 2-3        |                               |
|                                 | Metformin XR              | Glucophage-XR   | 500-750                        |                                    |                  |            |                               |
| Obat Kombinasi Tetap            |                           | Glumin-XR       | 500                            | 500-2000                           | 24               | 1          | Bersama/ sesudah makan pagi   |
|                                 | Metformin + Glibenklamid  | Glucovance      | 250/1,25<br>500/2,5<br>500/5   | Total glibenklamid 20 mg/hari      | 12-24            | 1-2        |                               |
|                                 | Rosiglitazon + Metformin  | Avandamet       | 2mg/<br>500mg<br>4mg/<br>500mg | 8mg/<br>2000mg<br>(dosis maksimal) | 12               | 2          |                               |
|                                 | Glimepirid + Metformin    | Amaryl-Met FDC* | 1mg/<br>250mg<br>2mg/<br>500mg | 2mg/<br>500mg<br>4mg/<br>1000mg    | -                | 2          |                               |
|                                 | Rosiglitazon + Glimepirid | Avandaryl *     | 4mg/1mg<br>4mg/2mg<br>4mg/4mg  | 8mg/4mg<br>(dosis maksimal)        | 24               | 1          |                               |

\* Belum beredar di Indonesia

\*\* Kadar plasma efektif terpelihara selama 24 jam